[illegible] des Titres

et

Travaux scientifiques

du

Docteur [illegible]

A Monsieur le doyen Roger
Hommage très respectueux
L. Hédon

EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur L. HÉDON



MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA MANUFACTURE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

—

1923

TITRES ET FONCTIONS

TITRES UNIVERSITAIRES

1914. — Aide de physiologie (par intérim).

1920-23. — Préparateur au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier.

1921. — Docteur en médecine.

Lauréat de la Faculté de médecine de Montpellier.

1° Prix Fontaine (meilleure thèse) *ex æquo*.

2° Prix Bouisson (meilleure Scolarité).

Membre de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier.

1922. — Certificat de physiologie générale.

Certificat de botanique.

TITRES MILITAIRES

20 août 1914. — Engagé volontaire au 40e régiment infanterie.

Aux armées : du 12 septembre 1914 jusqu'à l'armistice.

1° Dans l'infanterie (28 mois), 40me, 111me, 258me, 164me.

Nommé médecin auxiliaire, le 1er janvier 1916.

2° A l'ambulance chirurgicale automobile n° 13.

Affecté au laboratoire de Bactériologie de la VIe région (Châlons-sur-Marne). Mars-juillet 1919.

Croix de guerre. Deux citations.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I. — Métabolisme basal à l'état normal et pathologique.

1. — **Les échanges gazeux et la dépense d'énergie dans le diabète.** (Thèse de Doctorat, Montpellier, 1921).

2. — **Les échanges gazeux et la dépense d'énergie minima chez le chien normal** (*Archives internationales de physiologie*, vol. XXI, 1, sous presse).

3. — **Quelques considérations sur le métabolisme basal. Calcul de la dépense d'énergie par unité de poids et par unité de surface.** (*Bulletin de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 20 avril 1923).

4. — **Valeur comparée du calcul de la dépense d'énergie par unité de poids et par unité de surface. Etude expérimentale.** (*Journal médical français*, à l'impression).

5. — **Les échanges gazeux et la dépense d'énergie sont ils augmentés dans le diabète pancréatique expérimental ?** (*Bulletin de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 27 avril 1923).

II. -- Sécrétions internes.

6. — **Effets de la suppression momentanée d'une greffe pancréatique.** (*Archives internationales de physiologie*, vol. XXI, 1).

7. — **Action de l'adrénaline chez le chien dépancréaté.** (*Bulletin de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, mars 1923).

8. — **Accroissement de l'hyperglycémie, de la glycosurie et du rapport $\frac{D}{N}$ par injection d'adrénaline chez le chien totalement dépancréaté.** (*C. R. de la Société de biologie*, mai 1923).

III. — Digestion.

9. — **Démonstration par tests colorés de l'action protéolytique du suc pancréatique.** (*C. R. de la Société de biologie*, 27 janvier 1923).

10. — **Sur le changement de réaction du milieu et l'abaissement du P_H pendant la digestion des protéiques par le suc pancréatique.** (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, vol. XXI, n° 2, à l'impression).

11. — **Propriétés protéolytiques de l'extrait de muqueuse intestinale du chien dépancréaté et effets de l'addition d'une minime quantité de suc pancréatique.** (En collaboration avec E. Hédon). — (*C. R. de la Société de Biologie*, 28 avril 1923).

IV. — Sang.

12. — **Influence du choc peptonique sur l'uricémie chez le chien.** (En collaboration avec CRISTOL et NIKOLITCH). — (*C. R. de la Société de biologie*. 14 avril 1923).

13. — **Choc peptonique et uricémie chez le lapin.** (En collaboration avec CRISTOL et NIKOLITCH).— (*C. R. de la Société de biologie*, 21 avril 1923).

14. — **Les troubles de la coagulation consécutifs à l'injection de peptone sont-ils en rapport avec une modification des constituants azotés non protéiques du sang ?** (En collaboration avec CRISTOL et NIKOLITCH). — (*Bulletin de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 20 avril 1923).

ANALYSE DES TRAVAUX

I

Recherches sur le métabolisme par la méthode des échanges gazeux respiratoires chez le chien normal et après extirpation du pancréas.

Les expériences que nous avons faites pendant les années 1920 à 1923, pour essayer de déterminer le trouble apporté dans la dépense d'énergie par le diabète, n'ont fait l'objet que d'un nombre restreint de publications. Les premiers résultats que nous avons obtenus chez de petits chiens, avant et après pancréatectomie, ont été signalés dans notre thèse de doctorat. Bien que basés sur plus de 100 épreuves d'échanges gazeux, ils demandaient à être complétés et consolidés par une étude précise du minimum physiologique de dépense énergétique à l'état normal.

Dans une deuxième série de recherches, comprenant 150 nouvelles expériences environ, nous avons donc déterminé avec soin pour chacun de nos animaux, avant l'extirpation du pancréas, la véritable dépense fondamentale (métabolisme basal) et, dans ces conditions, nous avons toujours trouvé une forte élévation des échanges gazeux et de la dépense d'énergie à l'état de diabète.

L'ensemble des résultats de cette seconde série d'expériences sera réuni ultérieurement dans un mémoire. Nous en avons seulement indiqué les conclusions générales dans une communication récente à la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier.

Au cours de ces recherches de longue haleine, nous avons été conduit à vérifier quelques-unes des données classiques concernant les conditions dans lesquelles on peut obtenir la dépense de fond. Les expériences que nons avons instituées dans ce but, nous ont montré que ces conditions sont plus étroites et difficiles à réaliser qu'on ne l'admet généralement. Des écarts peu importants de la température extérieure modifient considérablement les échanges de certains animaux. Nous avons également étudié l'influence de la durée du jeûne.

Enfin, pour pouvoir comparer plus étroitement avec eux-mêmes les chiens amaigris par le diabète, nous avons déterminé chez un animal normal un fort amaigrissement par un jeûne prolongé. Nous avons pu voir ainsi, que c'est au poids et non à la surface qu'il convient de rapporter la dépense d'énergie, lorsque la masse corporelle a fortement diminué. Le poids doit en effet, dans ces conditions spéciales, accompagner plus fidèlement la masse protoplasmique active de l'organisme que la surface.

Nous avons montré les erreurs que pouvait faire commettre le calcul de la dépense par mètre carré de surface, appliqué dans ces dernières années d'une manière courante sous le nom de « métabolisme basal ». Des augmentations réelles et importantes des échanges peuvent ainsi être masquées, et ce fait peut expliquer dans une certaine mesure, les résultats contradictoires qui ont été obtenus en clinique.

Voici quelques détails sur notre technique et sur les principales expériences que nous avons faites :

A. — *Mesure des échanges gazeux.*

Nous avons adopté une technique imaginée par Haldane pour les petits animaux (cobayes, lapins). L'animal est enfermé dans une chambre respiratoire de faible capacité que l'on fait traverser par un courant d'air continu par aspiration au moyen d'une trompe. L'air entre sec et pur dans la chambre après avoir traversé une

solution de potasse et de la ponce sulfurique. A la sortie de la chambre, le CO^2 et la vapeur d'eau exhalés par l'animal sont arrêtés sur des appareils absorbants dont le fonctionnement est contrôlé par des flacons témoins. Cette méthode est susceptible d'une grande exactitude, si l'on a à sa disposition une balance de précision pour forts poids. L'évaluation des échanges respiratoires est faite, en effet, par pesée. La quantité de CO^2 exhalée est donnée par le gain de poids des flacons absorbants à potasse. Quant à l'O^2 consommé, il est exprimé par le gain de poids de la totalité de l'appareil contenant l'animal.

Le laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier possédant une grande balance, capable de peser 10 kg à 1 centigramme près, il nous a été possible d'appliquer la méthode de HALDANE à de petits chiens Nous avons fait construire une chambre respiratoire de 40 litres de capacité environ, spécialement étudiée pour offrir une place suffisante à l'animal tout en se logeant facilement sur le plateau de la balance. Quant aux appareils absorsorbants, ils ont été multipliés en raison des quantités de CO^2 et de vapeur d'eau à fixer. Nos expériences duraient, en effet, 6 heures en moyenne.

Les diverses causes d'erreur qui pouvaient être prévues théoriquement, et qui se sont révélées par la pratique, ont été peu à peu éliminées. L'appareil a été éprouvé à vide et en soumettant un animal à des régimes variés pour voir si le Q. R. obtenu était bien celui qu'on devait attendre d'après les données classiques. Ces diverses vérifications nous ont donné la certitude que l'appareillage simple dont nous nous sommes servi ne le cède en rien, sous le rapport de la précision, aux chambres respiratoires et aux techniques les plus perfectionnées ; cela s'explique, si l'on considère que la totalité du CO^2 exhalé est évaluée par pesée, méthode certainement à l'abri des causes d'erreur qui accompagnent le dosage eudiométrique d'un simple échantillon.

Si quelques facteurs, tels que les variations d'état hygrométrique et de température, viennent affecter l'exactitude de cette méthode pondérale, on peut, d'autre part, faire en sorte que les

pesées initiales et finales de chaque expérience soient effectuées dans les mêmes conditions.

En définitive, nous ne pensons pas qu'il soit possible, en suivant notre technique, de commettre d'erreur supérieure à 1 °/₀, ce qui supposerait un écart de pesée de 25 centigrammes, et la sensibilité de notre balance est très en dedans de ces limites.

Le calcul de la dépense d'énergie était fait d'après les coefficients classiques employés par la plupart des auteurs qui ont fait des expériences de calorimétrie indirecte. L'urine correspondant à chaque expérience était recueillie par cathéterisme, ce qui permettait de remonter à l'albumine détruite ; il était facile ensuite d'évaluer, par un calcul de proportion basé sur le Q. R., la part respective des hydrates de carbone et des graisses dans la dépense totale.

B. — *Etude de la dépense d'énergie chez l'animal normal.*

Nos expériences ont porté sur 11 chiens de la taille du fox-terrier mais de races diverses, les uns à poil ras, les autres à poil long.

1° Influence de la température extérieure. — Dans la première série de recherches dont nous avons donné les résultats dans notre thèse, l'état normal n'a pas fait l'objet d'une étude très prolongée. Nous pensions être, en effet, dans des conditions de neutralité thermique suffisantes, pour supprimer toute lutte contre la température extérieure, en restant entre 20° et 30°. Une expérience de Rubner, faite sur un chien de 4 kg, montre que dans ces limites la dépense reste pour ainsi dire identique, bien que passant par un véritable minimum à 25°.

Une étude plus minutieuse de cette question nous a montré qu'il faut rechercher pour chaque chien la température à laquelle est atteinte la dépense minima, et, lorsqu'elle est déterminée, veiller à sa réalisation stricte dans les expériences ultérieures. Il suffit en effet, chez certains animaux, de différences de quelques

degrés centigrades pour que la dépense d'énergie soit accrue dans de fortes proportions.

Notre chien n° VIII était particulièrement sensible à cet égard :

DATES	DURÉE DU JEUNE	CO^2 p. K° hre cc.	O^2 p. K° hre cc.	Q. R.	CALORIES p. K° hre	TEMPÉRATURE EXTÉRIEURE
24-1-22	48 heures	400	535	0,748	2,50	26°-27°
25	3 jours	**536**	**740**	0,725	**3,45**	**22°-23°**
26	4 jours	384	531	0,723	2,47	26°5-28°

Un abaissement de 4° C. au-dessous de l'optimum a donc déterminé chez cet animal une augmentation de dépense de 38 %. Nombreuses sont les expériences qui nous ont donné des résultats semblables.

Des températures un peu trop chaudes entraînent également, dans quelques cas, une élévation très notable des échanges.

Toutefois, chez certains animaux, cette influence de la température est beaucoup moins marquée. Il convient aussi de mentionner que si la dépense minima se trouvait réalisée chez les chiens à poil ras à 26° C., ce résultat était obtenu chez ceux à fourrure épaisse, pour une température très différente : 20° C environ ; ces derniers animaux soumis à une température de 25° sont agités, polypnéiques et leur dépense est accrue dans de très fortes proportions.

2° INFLUENCE DE LA DURÉE DU JEUNE. — La plupart des auteurs estiment que, chez l'homme, les mesures de métabolisme basal peuvent être faites 12 à 14 heures après le dernier repas. Nous avons trouvé que, tout au moins chez les chiens abondamment nourris de viande pendant quelques jours, il faut attendre parfois beaucoup plus longtemps pour obtenir la dépense de fond. Là encore, nous avons remarqué des variations individuelles, certains animaux présentent leurs échanges les plus bas déjà après 18 heures de jeûne, d'autres seulement après 48 heures et même 3 ou 4 jours.

Pratiquement, on peut se contenter cependant d'un jeûne de 18 à 24 heures dans la généralité des cas. Si les moyennes des 71 expériences dans lesquelles nous avons étudié cette influence de la durée du jeûne, montrent un abaissement graduel à mesure que les épreuves d'échanges gazeux sont faites plus loin du dernier repas, cet abaissement est en définitive peu important (4 °/ₒ environ) ainsi que permet de le voir le tableau suivant :

Durée du Jeune	Calories par K° h^re	Observations
17 à 24 heures	2,45	Moyenne de 28 exp.
40 à 48 —	2,42	— 22 —
3 jours	2,39	— 10 —
4 à 6 jours	2,35	— 11 —

L'appareillage que nous avons décrit ne nous permettait pas d'étudier l'influence de l'activité musculaire sur la dépense. Tous nos animaux, habitués à séjourner dans la chambre respiratoire et disposant d'ailleurs d'un faible espace, restaient au repos complet pendant toute la durée des expériences.

Toute cette étude des animaux normaux avait simplement pour but de préciser aussi exactement que possible les conditions dans lesquelles pouvait être obtenue, avec notre technique, la dépense minima d'énergie. Elle ne nous a pas révélé de fait fondamental qui n'ait déjà été vu par d'autres auteurs. Son seul mérite est, pensons-nous, d'avoir été conduite avec le souci constant d'une grande précision et d'avoir montré qu'on ne saurait trop, pour obtenir une bonne base de comparaison, veiller à la suppression stricte de toute les causes qui ajoutent des dépenses supplémentaires à ce que Lefèvre appelle *l'énergie physiologique*.

Bien que nos expériences aient été conduites dans l'air, et que l'eau seule, d'après Lefèvre, permette de réaliser la neutralité thermique vraie en assurant l'écoulement de la chaleur produite, nous

croyons avoir mesuré cependant chez nos animaux une dépense qui est très proche du « métabolisme fondamental ».

En prenant la moyenne de 79 expériences sur 8 animaux différents, nous pouvons dire que pratiquement les échanges gazeux et la dépense d'énergie des chiens normaux de 5 kilogr. environ sont les suivants :

CO^2 K°hre cc.	O^2 K°hre cc.	Q.R.	Cal. K°hre
—	—	—	—
383	510	0,751	2,39

Toutefois, en prenant la moyenne des chiffres les plus bas obtenus pour chaque animal, ce qui est peut-être plus rigoureux, on arrive à des valeurs sensiblement plus basses :

CO^2 K°hre cc.	O^2 K°hre cc.	Q.R.	Cal. K°hre
—	—	—	—
360	487	0,739	2,28

3° Calcul de la dépense d'énergie par unité de poids et par unité de surface. — Nous avons été amené à rechercher, si un fort amaigrissement, modifiant le rapport de la surface au poids, n'était pas à lui seul une cause d'augmentation relative de la dépense d'énergie. La surface d'un animal maigre est en effet plus considérable que celle d'un animal gras ou même normal de même poids, et certains auteurs qui ont étudié le diabète humain par la méthode des échanges gazeux (Magnus Levy, Benedict et Joslin) se sont préoccupés de cette question.

Nous avons soumis cette hypothèse à un contrôle expérimental en faisant jeûner un animal normal pendant 22 jours. Au fur et à mesure que l'amaigrissement s'accentue, on constate de plus en plus clairement que le calcul de la dépense d'énergie par unité de surface, devient une mauvaise expression des résultats : tandis que les échanges par K°hre conservent pendant toute la durée du jeûne la

même valeur, ce qui exprime fidèlement la régularité du régime d'usure, admise par tous les physiologistes pendant l'inanition, la dépense d'énergie calculée par m^2 de surface (métabolisme basal) décroît progressivement, si bien qu'elle paraît diminuée de 25 °/₀ environ, lorsque l'animal a perdu 35 °/₀ de son poids.

Lorsqu'on étudie l'évolution des échanges chez un animal dépancréaté qui maigrit avec une grande rapidité, une augmentation réelle peut donc, vers la fin de la maladie, être masquée d'une façon complète, si la dépense est rapportée à l'unité de surface.

Nous avons donc insisté sur l'erreur d'interprétation que peut causer ce mode d'évaluation dans certains cas pathologiques chez l'homme. Bien qu'il apparaisse, d'après certains travaux récents, que ni la surface, ni le poids ne peuvent nous fournir d'unité vraiment représentative de la masse active de l'organisme, il doit être cependant meilleur, dans les cas de diabète grave, de rapporter les échanges au kilogr. corporel.

Mais, quelle que soit la signification profonde de la loi des surfaces, nous avons pu constater qu'elle se vérifiait, lorsqu'il s'agit de comparer entre eux des animaux de taille très différente. La dépense d'énergie de nos petits chiens, rapportée à leur surface (calculée par la formule de MEEH), est la même que celle de l'homme, c'est-à-dire voisine de 38 cal. par m^2h^{re}.

C. — *Echanges gazeux dans le diabète.*

La première partie de notre thèse de doctorat est consacrée à un exposé bibliographique et critique des résultats obtenus chez l'homme et dans le diabète pancréatique expérimental du chien. Ces résultats sont nombreux et contradictoires. Cependant, chez l'homme, les recherches les plus rigoureuses et les plus récentes, celles de MAGNUS-LEVY, de BENEDICT et JOSLIN en particulier, semblent bien établir qu'il y a une élévation de la dépense du fond dans le diabète grave.

Chez le chien, les conclusions des divers auteurs sont des plus discordantes, ce qui tient principalement au fait que les animaux étudiés étaient dépancréatés en un seul temps, méthode qui, on le sait, est des plus défectueuses et entraîne de nombreuses complications : suppurations, fièvre, nécrose du duodénum. WEINTRAUD et LAVES, qui seuls, ont étudié un chien dépancréaté en deux temps et bien guéri du traumatisme opératoire, ont fait des expériences trop peu nombreuses et de trop courte durée.

La question de savoir si le diabète pancréatique s'accompagne d'un accroissement des combustions respiratoires restait donc obscure ; il y avait intérêt à la reprendre avec une technique précise.

Les animaux qui ont servi dans nos recherches étaient des chiens de 5 à 6 kilogr. Après avoir été étudiés à l'état normal, ils étaient dépancréatés en deux temps, suivant la technique du professeur HÉDON : dans un premier temps, le pancréas était complètement extirpé, mais une portion de la queue inférieure de la glande, munie de ses connexions vasculaires, était transplantée sous la peau de l'abdomen. La guérison se fait, grâce à la sécrétion interne du greffon, rapidement, sans complications et, au bout d'une dizaine de jours, la cicatrisation de la plaie de laparotomie est complète. Quelques épreuves d'échanges gazeux étaient faites également dans cet état, puis on déclanchait la glycosurie par extirpation de la greffe, opération extra-péritonéale et sans gravité ; l'animal était mis alors tous les jours en expérience jusqu'à sa mort.

Les conclusions de notre première série de recherches manquent sans doute de netteté. CH. ACHARD et L. BINET, dans leur livre récent : *L'examen fonctionnel du poumon*, mentionnent, en effet, notre thèse de doctorat dans les termes suivants : « ... L. HÉDON a montré chez le chien dépancréaté l'inconstance de cette élévation des échanges gazeux ». Nous avions constaté, en effet, chez trois des chiens étudiés, une augmentation de dépense d'environ 30 %, mais chez deux autres, les échanges déjà élevés à l'état normal, n'avaient pas été modifiés par l'extirpation du pancréas.

Les nombreuses expériences que nous avons faites depuis, nous permettent de penser que, chez ces deux derniers animaux, la

dépense de jeûne à l'état normal avait été fortement surestimée, par suite d'une réalisation insuffisante de la neutralité thermique dans la chambre respiratoire ; elle s'élevait, en effet, à 3 calories par K°h^re^. Or, l'étude spéciale que nous avons faite depuis, des conditions dans lesquelles il faut se placer pour mesurer la dépense de fond, nous a montré qu'on ne peut être certain d'avoir atteint la vraie dépense minima des chiens de 5 kg environ, que si l'on a obtenu des chiffres inférieurs à 2,5 cal. par K°h^re^.

Aussi, dans notre seconde série de recherches, avons-nous *toujours* trouvé une élévation considérable des échanges gazeux à l'état de diabète. La dépense d'énergie calculée par K°h^re^ traduit nettement cette augmentation, comme le montre le tableau suivant :

Numéro du Chien	Calories par K°h^re^		Augmentation
	normal	diabétique	
VI	2,20	2,74	23 0/0
VIII	2,27	2,89	27 0/0
X	2,17	3,11	43 0/0
XI	2,34	3,07	31 0/0

Pendant toute la durée du diabète, cette augmentation persiste, oscillant autour d'une valeur moyenne de 30 °/₀. On la constate encore à l'état de cachexie le plus extrême.

Dans certains cas, elle peut être mise en évidence d'une manière frappante. Chez certains chiens, en effet, le premier temps de la pancréatectomie ne modifie en rien la dépense d'énergie ; les animaux paraissent alors complètement normaux et restent en équilibre de poids, mais, quelques heures après l'extirpation du greffon, c'est-à-dire à une période où le poids du corps ne s'est pour ainsi dire pas modifié, l'augmentation de la dépense d'énergie s'établit

pour persister jusqu'à la mort. Les deux expériences suivantes sont particulièrement démonstratives sous ce rapport :

Numéro du Chien	Calories par Kohre		Augmentation
	Avant extirpation de la greffe	Aussitôt après extirpation	
VI	2,29	2,74	20 0/0
VIII	2,60	3,20	23 0/0

Mais, dans d'autres cas, l'animal dépancréaté bien que préservé de la glycosurie par sa greffe, présente déjà une augmentation de sa dépense de fond de 30 %, et l'extirpation du greffon n'amène pas dans ces conditions de nouvelle élévation des échanges.

Il y a là une particularité intéressante au point de vue pathogénique, car elle montre que la glycosurie ne traduit qu'un des troubles du métabolisme dans le diabète et, chez le chien tout au moins, elle paraît, dans certains cas, pouvoir être dissociée du reste du tableau symptomatique. Les chiens qui présentent, en effet, déjà une augmentation des échanges à l'état dépancréaté et non glycosurique, sont polydipsiques, polyphagiques, et malgré leur voracité maigrissent avec une grande rapidité. Pour que la symptomatologie du diabète soit complète, il ne manque que l'hyperglycémie et la glycosurie ; chose remarquable, l'apparition de ces deux derniers troubles par suppression totale de la fonction pancréatique, n'ajoute alors rien à l'augmentation des échanges qui existait déjà.

A côté de ces expériences pratiquées sur des animaux à jeûn depuis un temps plus ou moins prolongé, nous avons fait des épreuves d'échanges gazeux sur des chiens en digestion de viande. Elles sont d'une interprétation plus difficile, car les animaux privés de pancréas ne sont pas comparables aux normaux sous le rapport de l'utilisation de leurs aliments, et pour pouvoir apporter ici une

conclusion valable, il faudrait entreprendre des recherches laborieuses et délicates.

Mais nous avons pu remarquer des modifications intéressantes du Q R. à la suite d'ingestion de viande ; aussitôt après le repas, on peut observer sa chute au niveau et même un peu au-dessous du niveau qu'il doit théoriquement atteindre dans la combustion exclusive de la graisse (0,707). Toutefois, nous n'avons jamais obtenu de valeurs anormalement basses, nécessitant l'hypothèse d'une transformation des graisses en sucre.

Chez les animaux *normaux*, le Q. R. oscillait autour de 0,74 dans nos expériences de jeûne ; à l'état de digestion de viande, il s'élevait en moyenne à 0,76. Chez l'animal *diabétique*, le Q. R. du jeûne, subissait un abaissement notable au 2me et 3me jour après l'extirpation de la greffe et tombait à 0,72 ; il remontait par la suite à sa valeur normale. A l'état de digestion de viande, l'abaissement du Q. R. au-dessous de 0,70, que nous avons observé dans certains cas, est loin d'être toujours aussi marqué ; il est presque toujours net cependant.

A la fin de la cachexie, dans la période pré-agonique, nous avons observé régulièrement chez tous nos animaux une forte élévation du Q. R. dépassant notablement le quotient de combustion de l'albumine et voisin de 0,9. L'interprétation de ce fait est difficile et demande de nouvelles expériences.

Enfin, chez quelques chiens complètement dépancréatés, nous avons recherché les troubles de la capacité d'utilisation des hydrates de carbone. Cette question avait fait déjà l'objet de nombreux travaux, montrant que le Q. R. n'est pas influencé par l'ingestion de glucose. Nous avons cependant pu trouver dans certains cas une élévation du Q R. à la suite d'un repas de pain, faible il est vrai, mais nette. Il faudrait en conclure, semble-t-il, que l'animal totalement dépancréaté n'a pas perdu d'une façon complète la faculté de brûler le glucose.

En résumé, de l'ensemble de ces recherches, se dégagent les conclusions principales suivantes :

L'état diabétique s'accompagne d'une forte élévation de la dépense de fond, mais il faut. pour la mettre en évidence, s'entourer de précautions minutieuses pour déterminer la dépense véritablement minima. Bien que chez l'homme il ne soit possible de comparer les malades qu'à des individus sains pris comme types, la mesure de la dépense d'énergie par calorimétrie indirecte paraît pouvoir rendre de grands services pour poser un pronostic et établir un traitement. Mais il semble qu'il soit préférable de rapporter la dépense au poids du corps plutôt que de la calculer par mètre carré de surface, comme il est devenu de pratique courante de le faire sous le nom de « mesure de métabolisme basal », tout au moins lorsqu'il s'agit de malades amaigris, comme c'est le cas des diabétiques graves.

II

Recherches sur la Digestion

A. — *Changement de réaction du milieu et abaissement du* Ph *au cours de la digestion* « in vitro » *des matières protéiques par le suc pancréatique*

Dans l'attaque d'une matière protéique par la trypsine, il se produit un changement très rapide de la réaction du milieu dans le sens de l'acidité ; il en résulte une augmentation de conductibilité électrique (V. Henri et Larguier des Bancels, Bayliss), et une acidité libre directement titrable par une solution de soude, en outre de celle que libère le formol (Launoy).

Il en découle un procédé très pratique qui ne paraît pas encore avoir été utilisé pour démontrer l'inactivité du suc pancréatique pur et son activation par la kinase ou un sel de calcium. Il suffit de faire agir le suc sur une matière protéique additionnée de phénolphtaléine et alcalinisée jusqu'à coloration rosée de l'indicateur. La solution se décolore très rapidement si le suc est actif; elle reste colorée dans le cas contraire.

Mais pour étudier avec précision la vitesse de la réaction et pouvoir estimer à chaque instant la concentration des ions H, il faut se servir d'un autre indicateur, la phénolsulfonephtaléine, qui présente toute une gamme de teintes nettement différentes pour des Ph différents depuis 6,8 jusqu'à 8,2. Avec cet indicateur, nous avons pu dresser des courbes de la chute du Ph dans différentes conditions expérimentales. Le fait le plus saillant est qu'elles s'abaissent d'abord très vite sous l'action d'une faible quantité de suc pancréatique (soit une goutte pour 10 cc. d'une solution de gélatine à 5 — 10 % par exemple), puis de plus en plus lentement,

pour tendre vers un état d'équilibre (en une heure environ dans les conditions expérimentales que nous avons réalisées). Le point le plus bas de la courbe varie d'ailleurs suivant la hauteur du point de départ initial. Parti de 8, le PH tombe à 7 environ et s'y fixe. Il reste au-dessus de ce chiffre ou tombe légèrement au-dessous suivant que sa valeur initiale est supérieure ou inférieure à 8.

Nous avons montré, en outre, que l'état d'équilibre de la réaction, à un moment où la digestion est loin d'être terminée (l'acidité libérable par le formol continue à croître, alors que l'acidité libre est devenue à peu près stationnaire) ne peut pas être rapportée à un affaiblissement du ferment, ni uniquement à une action entravante des produits de la digestion et d'un accroissement de l'acidité du milieu ; et nous avons émis l'hypothèse qu'il est en rapport avec le mode d'attaque de la matière protéique par la trypsine. L'augmentation de concentration des ions H, dans le cours d'une digestion trypsique, et l acidité libre directement titrable qui se développe dans le milieu, est due à la libération de produits acides dont les principaux doivent être les acides aminés, comme l'a admis également BAYLISS. Or, les diverses espèces d'acides aminés ont un point iso-électrique de valeur très différente ; on conçoit alors que n'étant pas tous détachés à la fois de la molécule protéique en égale proportion, le PH global varie dans le cours du processus, mais que, à un moment donné, ils puissent être libérés en quantité respective telle que leur mélange réalise un état d'équilibre de (H).

B. — *Propriétés protéolytiques de l'extrait de muqueuse intestinale pure de toute trace de trypsine et effet de l'addition à l'extrait d une très faible quantité de suc pancréatique.*

La précédente étude sur les variations du PH du milieu au cours d'une digestion protéique par le suc pancréatique *in vitro*, n'a été faite qu'à l'occasion d'un autre travail entrepris sur les propriétés protéolytiques des extraits de muqueuse intestinale dépourvus de toute trace de trypsine, ou au contraire associés à une minime quantité de ce dernier ferment.

C'est un fait d'observation que, après une pancréatectomie partielle, mais presque totale chez le chien, les troubles digestifs sont moins accusés qu'après la pancréatectomie totale. Un très petit fragment de la glande, épargné à l'embouchure du canal de Wirsung, suffit pour atténuer énormément ces troubles ; il est même probable qu'un fragment de pancréas n'ayant aucune connexion avec le duodénum, peut exercer une influence favorable sur les processus digestifs.

Nous avons alors cherché si l'on pouvait se rendre compte dans des digestions *in vitro* de l'effet exercé par une minime quantité de suc pancréatique sur la digestion d'une substance protéique par un extrait de muqueuse intestinale.

La muqueuse duodéno-jéjunale du chien totalement dépancréaté depuis plusieurs jours, fournit un extrait actif sur la peptone de Witte (formation d'acides aminés dosés par la méthode au formol), quoique à un moindre degré que l'extrait de muqueuse de chien normal. D'après cela, on peut dire que l'érepsine persiste dans la muqueuse intestinale, après dépancréatation. Mais le même extrait n'a qu'une action insignifiante ou nulle sur la caséine (que l'on considère généralement comme attaquable par l'érepsine), et pratiquement nulle sur la gélatine, qui reste gélifiable après un très long temps de contact. L'extrait d'une muqueuse de chien normal au contraire, digère la caséine et la gélatine. Nous avons même pu constater que la muqueuse d'une anse jéjunale séquestrée depuis plusieurs mois pour fistule de Thiry, n'avait pas perdu complètement ce pouvoir.

La conclusion qui paraît en ressortir est que, si la muqueuse de l'animal dépancréaté n'attaque pas la caséine, ni la gélatine, c'est parce qu'elle est pure de toute trace de trypsine, tandis que la muqueuse normale, et même celle d'une anse séquestrée depuis fort longtemps, ne doit pas l'être, et que, en conséquence, la digestion de la caséine et de la gélatine dans ce dernier cas est l'œuvre de l'érepsine associée à une petite quantité de trypsine. Si cette interprétation est juste, l'addition d'une trace de suc pancréatique à l'extrait inactif de muqueuse intestinale de l'animal dépancréaté

doit lui conférer le pouvoir de digérer la caséine et la gélatine ; et c'est bien, en effet, ce que démontre l'expérience.

En ajoutant une seule goutte de suc pancréatique activé à 50 cc. ou 100 cc. d'un mélange d'une solution de caséine ou de gélatine et d'extrait intestinal inactif (ce qui constituait une dilution du suc au 1.250^e ou au 2.500^e), la digestion s'opérait, et la comparaison avec un témoin ne contenant pas d'extrait intestinal, mais le suc pancréatique seulement, montrait que la quantité d'acides aminés formée devenait rapidement dans le mélange extrait-suc deux et trois fois supérieure à celle qui se formait sous l'action du suc pancréatique seul. Le suc pancréatique de sécrétine employé dans ces expériences avait été au préalable activé au maximum par $CaCl^2$ (une addition de kinase n'augmentait pas son pouvoir protéolytique) ; il était, en effet, essentiel qu'un reste de trypsinogène n'existât pas, sans quoi la comparaison entre l'activité du mélange extrait-suc et celle du suc seul eût été illusoire.

D'autres constatations ont été faites au cours de ces essais de digestion ; mais notre travail est actuellement en cours et n'a encore fait l'objet que d'une note succincte.

III

Sécrétion interne du Pancréas.

Démonstration de la sécrétion interne du Pancréas par suppression temporaire de la fonction d'un greffon pancréatique sous-cutané, et rétablissement ultérieur de cette fonction.

Dans un cas particulièrement favorable où la cicatrisation d'un greffon sous-cutané pancréatique (transplantation sous la peau du ventre de la queue inférieure du pancréas, chez le chien) s'était opérée sans adhérences aux plans profonds, le greffon pouvait être attiré au dehors avec un pli de peau le recouvrant, et isolé complètement de la paroi abdominale par pincement de son pédicule mésentérique à travers la peau. On en profita pour rechercher l'effet que produirait sur la glycémie un blocage temporaire de la circulation du greffon. L'animal étant totalement dépancréaté d'autre part, et bien guéri, on posa une pince-clamp qui comprimait entre ses mors le pédicule mésentérique du greffon à travers la peau, et tout le pli cutané de la région, de manière à supprimer presque totalement la circulation de la glande. Il en résulta une augmentation immédiate du taux du sucre sanguin (suivie par des dosages successifs au moyen de la micro-méthode de BANG), et bientôt une forte glycosurie, après que l'animal eut reçu un repas de viande. La levée du clamp fut suivie d'un abaissement graduel de la glycémie et de la disparition complète, après quelques heures, du sucre urinaire.

IV

Augmentation de l'hyperglycémie et de la glycosurie, et du rapport $\frac{D}{N}$ après injection d'adrénaline, chez le chien totalement dépancréaté.

Après une extirpation rigoureusement complète du pancréas, lorsque l'animal est en plein diabète, et que son foie s'est dépouillé complètement de la réserve de glycogène, l'injection d'adrénaline produit-elle encore son action hyperglycémique et glycosurique habituelle ? On pourrait en douter si l'on s'en rapportait à certaines observations où quelques auteurs ont constaté que l'adrénaline est dépourvue d'effet chez le chien totalement dépancréaté. Mais en réalité, cette absence d'action de l'adrénaline ne se rencontre que chez des animaux très amaigris et épuisés par la consomption diabétique, ou souffrant de quelque complication.

Chez le chien dépancréaté encore en bon état, présentant un diabète normal, le 5ᵉ et même le 7ᵉ jour après le début du diabète, une injection sous-cutanée d'adrénaline (à la dose de 5 milligr. pour un animal de 18 à 20 kilog.), a produit une énorme augmentation de l'hyperglycémie et de la glycosurie, même pendant l'état de jeûne. La glycémie passait par exemple de 3 °/₀₀ à 4 °/₀₀ et davantage; le sucre urinaire de 50 °/₀₀ à 80 et 90 °/₀₀, en quelques heures, puis revenait peu à peu aux pourcentages antérieurs.

Ce qui nous intéressait plus particulièrement, et tel était l'objet principal de notre recherche, c'était de savoir jusqu'à quelle valeur se hausserait le rapport $\frac{D}{N}$. Chez le chien totalement dépancréaté, nourri exclusivement de viande, ce rapport oscille autour de 2,8 (Minkowski); chez l'animal à jeûn il est généralement un peu inférieur à ce chiffre. Or, après l'injection d'adrénaline, chez deux chiens totalement dépancréatés, et à l'état de jeûne, ce rapport a subi une élévation remarquable, dans un cas jusqu'à 9.

L'excès de sucre excrété peut avoir son origine dans une décomposition plus active des réserves d'hydrates de carbone. Mais ces réserves s'épuisent très rapidement, comme on sait, dès les premiers jours du diabète chez le chien privé de la totalité du pancréas. Pour ce motif, il nous paraît problable que l'adrénaline agit chez lui en augmentant la production du sucre aux dépens des protéiques. L'étude des échanges gazeux et du Q. R. dans ces conditions, que nous n'avons pas encore faite, permettra peut-être d'obtenir quelque précision sur ce point.

V

Influence du choc peptonique sur l'uricémie.

Nous avons entrepris ces expériences, rendues possibles par de récentes méthodes de dosage, pour essayer de déterminer si le choc produit par l'injection intraveineuse de propeptone s'accompagne d'une modification des constituants azotés non protéiques du sang.

Chez le chien et chez le lapin, nous avons régulièrement trouvé une augmentation de l'acide urique total du plasma, mais les modifications du taux de l'acide urique dans les globules sont loin d'être constantes, et il paraît difficile d'admettre qu'il y ait passage de l'acide urique des globules dans le plasma, par suite d'une leucolyse.

La numération des leucocytes et l'établissement de la formule leucocytaire avant et après chaque injection de peptone de Witte, ne permettent pas de saisir de relation nette entre l'augmentation de l'acide urique du plasma et l'intensité de la leucopénie.

Nous avons, en outre, cherché si les variations de l'acide urique étaient liées aux troubles de la coagulation produits par le choc peptonique. Des dosages pratiqués chez le chien pendant la période d'immunité et chez le lapin nous ont montré que l'augmentation de l'acide urique du plasma paraît indépendante de ces troubles.

D'autres expériences sont en cours pour rechercher quel peut être le rôle du foie dans ces phénomènes.


*
IMPRIMERIE
DE LA CHARITÉ
(PIERRE-ROUGE)
MONTPELLIER
*